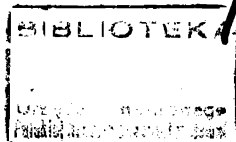


Opublikowano dnia 15 września 1959 r.

CO4c 143/84



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 42083

Kl. 12 o, 17/04

Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne*)

Starogard Gdański, Polska

Sposób otrzymywania sulfoguanidyny (p-aminobenzenosulfonoamidoguanidyny)

Patent trwa od dnia 28 lutego 1958 r.

Sulfoguanidyna jest związkiem stosunkowo mało odpornym chemicznie i ulega łatwo rozkładowi, zarówno pod działaniem kwasów jak również silnych zasad, z tego też powodu większość stosowanych w przemyśle metod syntezy tego preparatu prowadzących, bądź przez sulfoguanidynę acylowaną przy N⁴, bądź wychodzących z sulfanilamidu jest mało wydajna. W pierwszym przypadku mimo doboru różnych metod zmydlania, stanowiących przedmiot szeregu patentów, wydajność nie przekracza 60—65% teorii.

W drugiej metodzie pozostaje zawsze pewna ilość nieprzereagowanego sulfanilamidu, przy oddzielaniu którego, w środowisku alkalicznym

powstają duże straty sulfoguanidyny specjalnie wrażliwej na alkalia.

Sposób według wynalazku pozwala na otrzymywanie sulfoguanidyny wolnej, w jednej operacji z wydajnością nieomal teoretyczną.

Surowcem wyjściowym jest łatwo dostępny azotniak, z którego przez hydrolizę w ściśle określonych warunkach i odsączenie zanieczyszczeń, otrzymuje się roztwór kwaśnego cyjanamidu wapniowego, który z kolei poddaje się sprzęganiu z p-acetyloaminobenzenosulfochlorkiem w środowisku silnie alkalicznym i temperaturze około 15°C, po czym przez dodanie ługu sodowego i ogrzanie do temperatury 90°C w ciągu godziny produkt sprzęgnięcia poddaje się deacetylacji, sączy i wytrąca p-aminobenzenosulfonocyjanamid przez silne zakwaszenie do pH poniżej 1.

Stwierdzono, że produkt z dobrą wydajnością, a co najważniejsze w postaci grubo krysta-

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są inż. Andrzej Rudnicki, inż. Tadeusz Bartz i mgr Stanisław Ziemiański.

licznej, warunkującej zastosowanie przemysłowe tej metody, można uzyskać jedynie przy dużej czystości produktu reakcji i specjalnego sposobu wytrącania p-aminobenzenosulfonocyjanamidu. Stwierdzono, że najczystszy produkt uzyskuje się przy stosowaniu 20% nadmiaru cyjanamidu wapniowego w stosunku do p-acetyloaminobenzenosulfochlorku. Użycie ilości stechiometrycznych powoduje zanieczyszczenie innymi sulfamidami.

W celu usunięcia resztek zanieczyszczeń, zastosowano odbarwianie węglem aktywnym przy pH = 7 i odsączenie roztworu, który dopiero tak oczyszczony może być poddany zakwaszeniu.

Produkt grubo krystaliczny uzyskuje się przez gwałtowne zakwaszenie roztworu do pH poniżej 1, podczas, gdy stopniowe zakwaszanie daje produkt bezpostaciowy, nie nadający się do dalszego przerobu w skali technicznej i ulegający łatwo rozkładowi.

Przy dokładnym przestrzeganiu powyższych wskazań otrzymuje się produkt o pięknych krystalicznych igłach, łatwy do dokładnego przemycia i suszenia, przy tym z wydajnością prawie teoretyczną, w stosunku do użytego p-acetyloaminobenzenosulfochlorku.

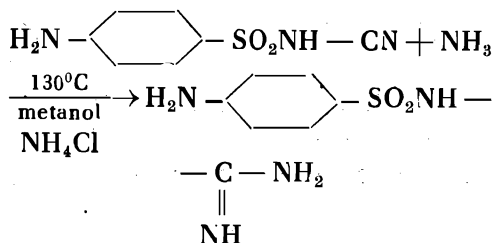
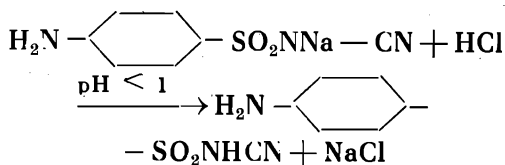
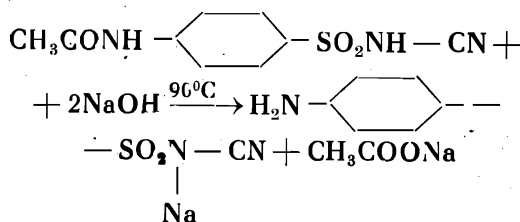
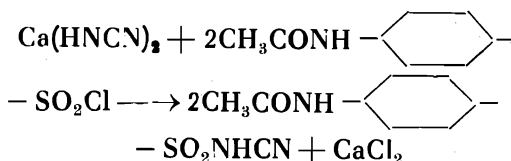
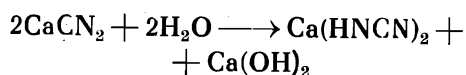
Proces syntezy sulfoguanidyny, przez przyłączenie amoniaku, może być prowadzony w różnych rozpuszczalnikach organicznych i wodzie. Stwierdzono, że najlepszą wydajność czystego produktu uzyskuje się w środowisku metanolu z dodatkiem małych ilości chlorku amonowego lub chlorku wapniowego, który znacznie przyspiesza proces.

Taki wybór środowiska jest korzystny zarówno ze względów ekonomicznych jak i rozwiązań technicznych, bowiem przez stosowanie metanolu nasyconego amoniakiem, z dodatkiem chlorku amonowego, proces syntezy sulfoguanidyny zachodzi bardzo szybko w ciągu 1 — 2 godzin, wydajności są bliskie teoretycznym, a stosowana temperatura 130°C i ciśnienie 15 — 20 atm. nie przedstawiają większych trudności w rozwiązaniu technicznym.

Po ostygnięciu wykrystalizowuje sulfoguanidyna, którą się odsąca i w celu otrzymania produktu farmakopealnego poddaje krystalizacji z wody w znany sposób.

Z ługów pokrystalicznych po zagęszczeniu i odpędzeniu metanolu uzyskuje się II rzut w ilości około 1/20 pierwszego.

Stwierdzono, że syntezę sulfoguanidyny można prowadzić również w środowisku wodnym także z dobrą wydajnością. Jednakże nawet przy stosowaniu katalizująco działających soli jak chlorek amonowy lub chlorek wapniowy temperatura reakcji musi być podniesiona do około 150°C, co stwarza pewne trudności techniczne oraz, że produkt jak to stwierdzono za pomocą chromatografii bibułowej, zawiera znaczne ilości sulfanilamidu, co stwarza dodatkowe trudności przy oczyszczaniu. Przebieg procesu technologicznego ilustrują podane poniżej reakcje chemiczne.



Przykład I. 600 g azotniaku odgazowanego hydrolizuje się 1800 ml wody w temperaturze 25 — 27°C w ciągu 2 godzin, mieszając intensywnie, po czym odsąca się osad i prze mywa 3 krotnie 300 ml wody. Do tak przygo towanego przesączu, zawierającego około 137 g cyjanamidu w postaci kwaśnej soli wapniowej dodaje się w temperaturze 15°C porcjami 610 g p-acetyloaminobenzenosulfochlorku przy cią głym mieszaniiu.

Gdy pH roztworu obniży się poniżej 8, wsy puje się resztę p-acetyloaminobenzenosulfo chlorku i alkalizuje roztwór dodając porcjami 200 g 45%-owego ługu sodowego.

Gdy sprzęganie jest zakończone, co następuje po upływie około 1 1/2—2 godzin, dodaje się 1000 g 45%-owego ługu sodowego i ogrzewa masę reakcyjną w ciągu godziny w temperatu rze 90°C. Następnie roztwór schładza się do temperatury 30°C, zobojętnia do pH = 7,5, dodaje węgla aktywnego oraz hydrosulfitu i po 20 minutach mieszania, sączy.

Tak otrzymany prawie bezbarwny, klarowny roztwór zakwasza się szybko kwasem solnym do pH poniżej 1.

Po chwili wypada z roztworu w postaci pię knych dużych igieł p-aminobenzenosulfonocyja namid, który po kilkunastu minutach odsąca się i prze mywa wodą, odwirowuje dokładnie i ewentualnie suszy w niskiej temperaturze.

Wydajność 480 — 500 g to jest prawie teore tyczna w stosunku do p-acetyloaminobenzeno sulfochlorku. 500 g otrzymanego jak wyżej pro duktu rozpuszcza się dokładnie w 1250 ml 6 n roztworu amoniaku w metanolu dodaje 10 g salmiaku, po czym wlewa do autoklawu z mie szadłem, zamyka i ogrzewa w temperaturze 130° — 135°C w ciągu 2 — 3 godzin. Następnie schładza się zawartość autoklawu do tempera tury pokojowej i odsąca wykryształizowaną sulfoguanidynę, a przesącz zagęszcza się przez oddestylowanie metanolu na łaźni wodnej do 1/3 objętości i schładza w celu wykryształizowa nia II rzutu. Łączna wydajność z obu rzutów po wysuszeniu wynosi 500 g.

Tak otrzymaną sulfoguanidynę techniczną poddaje się kryształizacji z wody w sposób ogólnie znany, uzyskując około 400—435 g sulfogu anidyny farmakopealnej.

Przykład II. 500 g p-aminobenzenosulfo nocyjanamidu otrzymanego jak w przykładzie I rozpuszcza się w 300 ml 25%-owej wody

amoniakalnej, dodaje się 15 g chlorku wapnio wego i 1000 ml metanolu, dobrze miesza i ogrzewa w autoklawie przez 3 — 4 godzin w temperaturze 130—135°C. Następnie zawar tość autoklawu ochładza się i odsąca wykry stalizowaną sulfoguanidynę, po czym przera bia dalej jak w przykładzie I. Wydajność 370 — 400 g produktu farmakopealnego.

Przykład III. 500 g p-aminobenzenosul focyjanamidu przygotowanego jak w przy kładzie I rozpuszcza się w 700 ml 20%-owej wody amoniakalnej, dodaje 20 g chlorku amo nowego i ogrzewa w autoklawie w temperatu rze 140 — 145°C w ciągu 5 godzin. Następnie zawartość autoklawu ochładza się i odsąca wykryształizowaną sulfoguanidynę, którą dalej oczyszcza się przez kryształizację z wody w zna ny sposób. Przy przekroczeniu temperatury mogą jednak powstać również pewne ilości sulfanilamidu, który należy wtedy usunąć w środowisku alkalicznym.

Wydajność czystej kryształizowanej sulfogu anidyny jest tu nieco niższa jak w przykładach I i II.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania sulfoguanidyny (p-aminobenzenosulfonoamidoguanidyny), zna mienny tym, że na p-aminobenzenosulfono cyjanamid, otrzymany w wyniku sprzęgania p-acetyloaminobenzenosulfochlorku z kwaś nym cyjanamidem wapniowym, w roztworze wodnym i bezpośredniego odacetylowania, działa się amoniakiem w środowisku meta nolu wobec chlorku amonowego lub chlorku wapniowego w temperaturze 125 — 135°C.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że sprzęganie p-acetyloaminobenzenosulfochlor ku prowadzi się z 10 — 20%-owym nadmia rem kwaśnego cyjanamidu wapniowego w temperaturze 14—20°C, podnosząc nastę pnie temperaturę i alkalizując ługiem, a po odacetylowaniu otrzymanego produktu w tym samym roztworze zobojętnienia się ługiem do pH = 7 i w tych warunkach odbarwia, następnie przesąca a z otrzymanego prze sączu wytrąca się p-aminobenzenosulfono cyjanamid przez gwałtowne zakwaszenie do pH poniżej 1 i pozostawia w spokoju do kry stalizacji.

Starogardzkie Zakłady
Farmaceutyczne

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych